Deutscher Bundestag **Drucksache 16/7703**

16. Wahlperiode 20. 12. 2007

Unterrichtung

durch die Bundesregierung

Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen

Inhaltsverzeichnis

Zugeleitet mit Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 19. Dezember 2007 gemäß Beschluss vom 2. April 2004 (Bundestagsdrucksache 15/2849).

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
Arbeitskreis	Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SUSAR	(suspected unexpected serious adverse reaction) Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung

1 Berichtsauftrag

Der Deutsche Bundestag hat am 2. April 2004 anlässlich des Beschlusses des Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (12. AMG-Novelle) eine Entschließung unter Nummer II der Beschlussempfehlung auf Bundestagsdrucksache 15/2849 angenommen (Anlage 1). Darin wird die Bundesregierung aufgefordert, dem Deutschen Bundestag einen Bericht über die Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf das Verfahren zur Beteiligung der Ethik-Kommissionen bei klinischen Arzneimittelprüfungen vorzulegen. Der Bericht soll insbesondere Aussagen zu folgenden Punkten enthalten:

– zur Infrastruktur und Arbeitsweise der Ethik-Kommissionen

– zum Bewertungsverfahren, einschließlich der Bewertung von Placebostudien

– zu organisatorischen Mängeln und zu Erfahrungen bei dem Mitberatungsverfahren bei multizentrischen Studien

– zu Erfahrungen mit Regelungen zum Datenschutz und

– zu Rechtsmitteln oder Rechtsbehelfen gegen Entscheidungen der Ethik-Kommissionen.

Zur Vorbereitung des Berichts wurden die für die Ethik-Kommissionen zuständigen Stellen (Landesbehörden, Bundesärztekammer) ferner Sponsoren von klinischen Prüfungen, Prüfeinrichtungen, der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland (Arbeitskreis), Patientenverbände und die für das behördliche Genehmigungsverfahren zuständigen Bundesoberbehörden (BfArM, PEI) gebeten, ihre Einschätzungen und Erfahrungen im Hinblick auf das Verfahren zur Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Arzneimittelprüfungen nach Inkrafttreten der Neuregelungen darzustellen.

Für die Berichterstattung gingen zahlreiche Antworten ein. Sie wurden berücksichtigt, soweit sie im Zusammenhang mit dem Verfahren zur Beteiligung der Ethik-Kommissionen standen. Spezifische Probleme im Bereich der nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen sind hier nicht dargestellt. Möglichkeiten, inwieweit den Besonderheiten dieses Forschungsbereichs weiter gehend Rechnung getragen werden kann, werden derzeit von der Bundesregierung und auch auf europäischer Ebene geprüft.

Der vorliegende Bericht berücksichtigt grundsätzlich die Erfahrungen im Zeitraum seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle am 6. August 2004 bis zum 31. Dezember 2006.

2 Grundlagen des Berichts: Die gesetzlichen Regelungen des Verfahrens der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen

Mit der 12. AMG-Novelle (BGBl. I S. 2031), die am 6. August 2004 in Kraft getreten ist, sind in Umsetzung von europäischem Recht[1] in den geänderten §§ 40 ff des Arzneimittelgesetzes (AMG) neue Regelungen für die Durchführung klinischer Prüfungen verankert und bestehende Regelungen präzisiert worden, die auch das Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen betreffen. Die auf Grund des so geänderten Arzneimittelgesetzes erlassene „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-V) vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081) enthält Durchführungsbestimmungen zum praktischen Vollzug der mit der 12. AMG-Novelle getroffenen Regelungen.

Das Verfahren zur Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Arzneimittelprüfungen soll die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer sichern und in Ergänzung zum behördlichen Genehmigungsverfahren die Erarbeitung glaubwürdiger Ergebnisse sicherstellen. Es dient damit auch der Wahrung des Vertrauens in der Öffentlichkeit (vgl. § 3 Abs. 2c GCP-V). Der entsprechende Arbeitsauftrag von Ethik-Kommissionen folgt aus den gesetzlichen Regelungen. Diese richten sich auf die Beteiligung der Ethik-Kommissionen am Beginn und im Verlauf des Forschungsvorhabens.

Die Stellung und Verantwortungsbereiche der Ethik-Kommissionen haben sich durch die gesetzlichen Neuregelungen erheblich geändert. Ein positives Votum der Ethik-Kommission ist neben der Genehmigung durch die Bundesoberbehörde verbindliche Voraussetzung für die Aufnahme der klinischen Prüfung (§ 40 Abs. 1 Satz 2 AMG i. V. mit § 42 Abs. 1 AMG). Dabei sieht das Gesetz eine Aufteilung der Prüfbereiche vor: Bestimmte Fragen prüft nur die Ethik-Kommission. Von ihr sind insbesondere (teilweise in Überschneidung mit den Aufgaben der Bundesoberbehörden) zu prüfen:

– die ärztliche und ethische Vertretbarkeit des Forschungsprojektes unter besonderer Beachtung nichteinwilligungsfähiger Prüfungsteilnehmer

– die Methoden zur Auswahl der Prüfungsteilnehmer, ihrer Information und Aufklärung

– die Wahrung des Datenschutzes in klinischen Prüfungen

– die Qualifikation des Prüfers und die Geeignetheit der Prüfstelle und

– der Abschluss einer Probandenversicherung.

Zudem ist das Bewertungsverfahren für Ethik-Kommissionen – in Anpassung an europäisches Recht – näher bestimmt worden, um die bundeseinheitliche Durchführung zu gewährleisten. So darf die Zustimmung nur unter den Voraussetzungen des § 42 Abs. 1 AMG versagt werden.

[1] Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 121 S. 34)

Außerdem sind bei der Bewertung bestimmte Fristen einzuhalten. Der Bearbeitungszeitraum beträgt im Regelfall maximal 60, bei Prüfung in einer Prüfstelle maximal 30 Tage (§ 8 GCP-V). Nur ein einziges Mal können zusätzliche Informationen vom Sponsor angefordert werden. In diesem Fall wird die Frist bis zum Eingang der Informationen gehemmt. Weiterhin besteht für Ethik-Kommissionen die Verpflichtung, Sachverständige beizuziehen oder Gutachten anzufordern, wenn es sich um klinische Prüfungen bei Minderjährigen handelt und sie nicht über eigene Fachkenntnisse im Bereich Pädiatrie verfügen. Die Verpflichtung zur Einholung externer Expertise gilt obligat bei Prüfungen mit xenogenen Zelltherapeutika oder Gentransfer-Arzneimitteln. Die Einbindung von Ethik-Kommissionen in die laufende Prüfung ist über Mitteilungspflichten des Sponsors und der Bundesoberbehörden geregelt (§ 42 Abs. 2a und § 42a AMG, § 10 und § 13 der GCP-V).

Für multizentrische klinische Prüfungen mit mehreren Prüfzentren in Deutschland ist seit der 12. AMG-Novelle die Abgabe eines einzigen Votums vorgeschrieben worden. § 8 Abs. 5 GCP-V regelt, dass die Bewertung von der federführenden Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Kommissionen innerhalb bestimmter Fristen vorzunehmen ist und schreibt als Prüfauftrag der beteiligten Ethik-Kommissionen die Bewertung der Qualifikation der Prüfer und die Eignung der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich fest. Die gewählte Anknüpfung der örtlichen Zuständigkeit (der federführenden Kommission) an den Wohnsitz des Leiters der klinischen Prüfung berücksichtigt die frühere Rechtslage. Die Ausgestaltung der Benehmensregelung hat der Gesetzgeber den Ethik-Kommissionen überlassen. Im Bericht soll auch dazu Stellung genommen werden.

3 Beurteilung der Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen

3.1 Wahrnehmung der Aufgaben durch Ethik-Kommissionen

3.1.1 Infrastruktur

3.1.1.1 Anzahl und Verteilung der Ethik-Kommissionen

Für die Bewertung klinischer Arzneimittelprüfungen sind nach § 42 Abs. 1 AMG nach Landesrecht gebildete Ethik-Kommissionen zuständig. Anzahl und Verteilung der Ethik-Kommissionen auf die Länder in den Jahren 2004 bis 2006 sowie die im Berichtszeitraum erfolgten Zusammenführungen und Umstrukturierungen innerhalb oder außerhalb der ärztlichen oder akademischen Selbstverwaltung sind der nachfolgenden Tabelle 1 zu entnehmen. Danach hat sich die Zahl der für AMG-Studien zuständigen Ethik-Kommissionen im Berichtszeitraum von 53 auf 48 verringert. Von diesen sind 29 bei Universitäten oder Medizinischen Fakultäten und 10 bei Landesärztekammern angesiedelt. 6 Ethik-Kommissionen befinden sich in gemeinsamer Trägerschaft einer Medizinische Fakultät und einer Landesärztekammer. 3 Kommissionen sind in unmittelbarer Trägerschaft der Länder (Berlin, Bremen und Sachsen-Anhalt) eingerichtet. Mit Ausnahme dieser Ethik-Kommissionen sind die Kommissionen auch mit anderen klinischen Forschungsvorhaben (Prüfungen außerhalb des Arzneimittelgesetzes) befasst.

Tabelle 1

Anzahl und Verteilung der für AMG-Studien zuständigen Ethik-Kommissionen
(LÄK= Landesärztekammer; LR= Landesregierung; U = Universität/Universitätsklinikum)

Land	2004[a]	2005[a]	2006
Baden-Württemberg	7	7	6 (5 U, 1 LÄK)
Bayern	7	6[b]	6 (5 U, 1 LÄK)
Berlin	2	3 (LR ab 1.10. 2005)[c]	1 (LR)
Brandenburg	1	1	1 (LÄK)
Bremen	2	2[c]	1 (LR)
Hamburg	1	1	1 (LÄK)
Hessen	4	4	4 (3 U, 1 LÄK)
Mecklenburg-Vorpommern	3	3	3 (U+LÄK)[d, e]
Niedersachsen	3	3	3 (2 U, 1 LÄK)
Nordrhein-Westfalen	9	10	9 (7 U; 1 LÄK, 1 U+LÄK)
Rheinland-Pfalz	1	1	1 (U+LÄK)
Saarland	1	1	1 (U+LÄK)

noch Tabelle 1

Land	2004[a]	2005[a]	2006
Sachsen	3	3	3 (2 U, 1 LÄK)
Sachsen-Anhalt	3	3[c]	3 (2 U, 1 LR)
Schleswig-Holstein	4	3	3 (2 U, 1 LÄK)
Thüringen	2	2	2 (1 U, 1 LÄK)
total	**53**	**53**	**48**

[a] Umfrage des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen
[b] Ethik-Kommission der Landeszahnärztekammer ist der Ethik-Kommission der Landesärztekammer zugeordnet worden
[c] Landesärztekammer ist nicht mehr zuständig für Vollzug der §§ 40ff AMG
[d] Eine Ethik-Kommission, bestehend aus drei Spruchkörpern: bei der Landesärztekammer und an zwei Universitäten
[e] ab 2007 sind nur zwei Ethik-Kommissionen, eingerichtet bei Universitäten, zuständig für Vollzug der §§ 40ff AMG

3.1.1.2 Zusammensetzung der Ethik-Kommissionen

Die personelle und fachliche Zusammensetzung von Ethik-Kommissionen wird durch Landesrecht bestimmt. Die entsprechenden Vorgaben in § 3 Abs. 2c GCP-V sind von den Ländern zu beachten.

Im Berichtszeitraum sind strukturelle Veränderungen vorgenommen worden: zum einen über eine personelle Aufstockung, zum anderen über die Berufung bestimmter Fachgruppen. Die derzeitige Besetzung orientiert sich weitgehend an Empfehlungen des Arbeitskreises. Diese sehen zur Sicherstellung der Fachkompetenz und Unabhängigkeit eine angemessene Anzahl von Mitgliedern – mindestens sechs – vor. Die ärztlichen Mitglieder – mindestens drei – sollten in der klinischen Medizin erfahren, ein Mitglied sollte Jurist mit Befähigung zum Richteramt, ein Mitglied durch wissenschaftliche oder berufliche Erfahrung auf dem Gebiet der Ethik in der Medizin und weitere Mitglieder auch in der Versuchsplanung, Statistik und theoretischen Medizin ausgewiesen sein. Mitglieder, die an dem zu beratenden Forschungsprojekt beteiligt sind, dürfen nicht an der Beschlussfassung des betreffenden Projektes mitwirken.

Im Jahre 2006 lag die Zahl der Mitglieder bei den Kommissionen bei bis zu 50, in Einzelfällen noch darüber. Bei den Sitzungen waren zumeist sieben bis zwölf Mitglieder anwesend. Ergänzend verfügen einige Kommissionen über eine große Zahl von Stellvertretern. Alle Kommissionen haben mindestens drei ärztliche Mitglieder, ein Pädiater ist inzwischen in fast jeder Kommission vertreten. Nicht jede Kommission verfügt dagegen über einen Statistiker. Vertreter von Patienten oder Pflegeberufen (medizinische Laien) sind relativ selten. Der Anteil der Frauen liegt teils deutlich unter dem der Männer.

3.1.1.3 Ausstattung der Geschäftsstelle

Im Berichtszeitraum ist auch eine stärkere Professionalisierung der Ethik-Kommissionen bei der Ausstattung der Geschäftsstellen festzustellen. Die Zahl der hauptamtlichen Geschäftsführerinnen und Geschäftsführer hat sich erhöht. Während im Jahr 2005 nur etwas mehr als die Hälfte der Kommissionen über eine solche Person verfügten, waren es im Jahr 2006 knapp 80 Prozent. Auch die Zahl der Sekretärinnen/Sekretäre und Sachbearbeiterinnen/Sachbearbeiter nahm zu. Ebenso haben sich die räumlichen Bedingungen für die Arbeit der Kommissionen verbessert. Dies gilt jedoch nicht durchgängig für alle Kommissionen. Aufgaben werden teilweise weiterhin von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die zum institutionellen Umfeld des Vorsitzenden gehören, zusätzlich zu ihren sonstigen Aufgaben wahrgenommen.

Zur technischen Infrastruktur finden sich in den Stellungnahmen nur wenige Hinweise. Danach geben einzelne Kommissionen Verbesserungen im Berichtszeitraum an. Hervorzuheben ist, dass aktuell fast alle Kommissionen auf eigenen Internetseiten Informationen für Antragsteller anbieten.

3.1.1.4 Auslastung, Anzahl und durchschnittliche Dauer der Sitzungen im Verhältnis zur Anzahl der bearbeiteten Anträge

Zur Anzahl und durchschnittlichen Dauer der Sitzungen haben 33 Kommissionen spezifische Angaben gemacht. Davon gibt etwa die Hälfte einen vierwöchigen Sitzungsturnus an (16 von 33). Ein Drittel tagt alle zwei bis drei Wochen (11 von 33), eine Kommission jede Woche. Nur wenige Kommissionen (5 von 33) tagen weniger als elfmal pro Jahr. Die Sitzungsdauer liegt im Mittel bei drei bis vier Stunden. Erkennbar wird, dass die Einhaltung der gesetzlich vorgegebenen Fristen (insbesondere nach § 8 GCP-V) gewahrt wurde, ggf. auch unter Anberaumung zusätzlicher Sitzungen.

Die Anzahl der zu beratenden Anträge ist 2006 gegenüber 2005 mit einer Ausnahme bei allen Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern angestiegen. Für an Universitäten eingerichtete Ethik-Kommissionen werden ebenfalls überwiegend Zunahmen berichtet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2

Entwicklung der Antragszahlen bei Ethik-Kommissionen im Jahr 2006 gegenüber 2005

	o. A.	Zunahme	Abnahme	unverändert
EK bei LÄK (10)	2	5	1	2
EK bei LÄK + U (6)	3	3		
EK an U (29)	13	10	2	4
EK bei LR (3)	2	1		

LÄK = Landesärztekammer, LR =Landesregierung, U = Universität/Universitätsklinikum

Von 48 Kommissionen haben 31 Zahlen zu Anträgen im Jahr 2006 übermittelt. Die pro Kommission zu bearbeitende Zahl an Anträgen ist danach sehr unterschiedlich. Bei zwei Dritteln sind mehr als 100, bei einer Kommission mehr als 600 Anträge eingegangen. Bei etwa einem Drittel lag die Zahl der Anträge bei 50 bis 100. Drei Kommissionen, die nur Zahlen für den gesamten Berichtszeitraum übermittelt haben, waren mit weniger als 50 Anträgen befasst.

Den Bundesoberbehörden sind im Berichtszeitraum knapp 3 000 Anträge zur Genehmigung klinischer Arzneimittelprüfungen vorgelegt worden (siehe Tabelle 3). Vom Arbeitskreis wird die Zahl der Anträge auf AMG-Studien in den Jahren 2004 bis 2006 mit ca. 22 000 angegeben. Dies macht deutlich, dass die Kommissionen überwiegend mitberatend tätig waren und nur etwa ein Siebtel der Anträge für eine Bearbeitung der federführenden Kommission steht.

Eine aussagefähige durchschnittliche Beratungszeit je Antrag lässt sich nicht ermitteln, auch weil zur Anzahl der zu beratenden „sonstigen Studien“ keine genauen Angaben gemacht werden. Verwertbare Aussagen zu Beratungszeiten für AMG-Studien liegen nur in Einzelfällen vor. Danach wird ein Antrag durch die federführende Kommission durchschnittlich 40 bis 60 Minuten beraten; die Beratungszeit für die übrigen Anträge wird mit durchschnittlich zehn Minuten oder weniger angegeben.

Eine zusammenfassende Beurteilung der Organisationsstruktur von Ethik-Kommissionen ist im Berichtspunkt 3.2.1 vorgenommen worden.

Tabelle 3

Anzahl klinischer Prüfungen im Berichtszeitraum nach Angaben der Bundesoberbehörden

	BfArM	PEI	Summe
Anträge	2 594	363	2 957
davon: Placebostudien total	878	87	965
– als Phase I-Studie	317	13	330
– an Minderjährigen	36	6	42
Entschiedene Verfahren	2 537	310	2 847
davon: Genehmigungen	2 400	284	2 684
Versagungen	29	11	40
Rücknahmen während des Verfahrens	108	15	123
Offene Verfahren am 31.12.2006	57	53	110

3.1.2 Bewertungsverfahren

Die Ethik-Kommissionen haben gemäß dem gesetzlichen Auftrag die wissenschaftliche Qualität, die rechtliche Zulässigkeit und die ethische Vertretbarkeit des Forschungsvorhabens zu prüfen. Dieser Auftrag ist mit der 12. AMG-Novelle nicht geändert worden; das Gesetz und die GCP-V haben jedoch neue Verfahrensregelungen, insbesondere Fristen vorgegeben (s. Berichtspunkt 2).

Im Berichtszeitraum sind im Arbeitskreis zahlreiche Verfahrensanweisungen entwickelt worden, die weitgehend angewandt werden. Dies hat aus Sicht aller Beteiligter an der klinischen Prüfung erheblich zur Harmonisierung und Vereinfachung von Verfahrensabläufen beigetragen. Die im Gesetzgebungsverfahren geäußerten Befürchtungen, dass Fristen nicht eingehalten werden, sind nicht eingetreten.

Ethik-Kommissionen und ihre Trägerschaften zeigen an, dass das Bewertungsverfahren gegenüber der früheren Rechtslage deutlich aufwendiger geworden ist. Sie sehen insgesamt dennoch keinen Anlass für grundlegende strukturelle Änderungen, halten aber im Wesentlichen folgende Bereiche für verbesserungswürdig: Überwachung, hier insbesondere die Handhabung von SUSAR-Meldungen und den Austausch von Informationen mit den zuständigen Behörden sowie die Bewertung der Eignung von Prüfzentren und Prüfern (siehe Berichtspunkt 3.2.2).

Antragsteller, Forscher und Prüfeinrichtungen begrüßen, dass die Verfahren bei den Ethik- Kommissionen seit der 12. AMG-Novelle einigen bundeseinheitlichen Verfahrensgrundlagen unterworfen sind. Sie äußern sich grundsätzlich positiv zur Zusammenarbeit mit den Ethik-Kommissionen. Gleichwohl werden Erschwernisse ausgehend von uneinheitlichen Prozessen und Anforderungen angezeigt. Grund dafür sei, dass sich bestimmte Ethik-Kommissionen nicht an im Arbeitskreis vereinbarte Verfahrensanweisungen oder an gesetzliche Vorgaben hielten. Dies gelte vor allem für die Bereiche: Mitberatungsverfahren, Datenschutzregelungen, nachträgliche Änderungen und die Antragseinreichung. Ein genereller Kritikpunkt sind die seit der 12. AMG-Novelle nach Angaben der Antragsteller angestiegenen Gebühren der Ethik-Kommissionen. Kleinere und mittlere forschende Unternehmen sowie universitäre Forschungseinrichtungen sehen darin ein ernsthaftes Problem (siehe Berichtspunkte 3.1.2.3 und 3.2.2). Festgestellt wird aber auch, dass nicht alle Probleme durch die Ethik-Kommissionen, sondern auch, als Beispiele werden SUSAR-Meldungen angeführt, durch „rechtlich unklare“ Vorgaben veranlasst würden.

Die im Berichtsauftrag zum Bewertungsverfahren erbetenen Aussagen werden in den folgenden Berichtspunkten kommentiert. Nachfolgend erfolgt eine Zusammenstellung der Bereiche, die dort nicht näher angesprochen sind, in den Stellungnahmen jedoch ebenfalls als besonders problematisch beschrieben werden.

Dazu zählt die Antragseinreichung: Antragsteller beklagen, dass sie wegen uneinheitlicher Anforderungen der Ethik-Kommissionen genau recherchieren müssten, welche Dokumente vorgelegt werden müssen und wie der Grundantrag (in welcher Zahl von Ausfertigungen) gestellt sein muss. Hinzu käme, dass einzelne beteiligte Kommissionen zunehmend immer mehr Details nachforderten. Die Erstellung der Anträge werde dadurch immer umfangreicher. Beispielhaft genannt werden: Angaben der Entfernung in Kilometer einer Praxis zum nächsten Krankenhaus, Benennung von Indikation und Studiennummern von konkurrierenden Studien oder Anzahl der Behandlungs- und Wartezimmer und Betten einer Klinik oder die Verwendung klinikspezifischer Briefköpfe auf der Patienteninformation. Vorgetragen wird auch, dass durch Vorgabe einer ausschließlich elektronischen Einreichung in § 7 Abs. 1 GCP-V eine erhebliche Verfahrensvereinfachung durch den Wegfall von Kopien erreicht werden könne.

Als weiteres grundsätzliches Problem führen universitäre Forschungseinrichtungen und einzelne Ethik-Kommissionen Abgrenzungsprobleme zwischen den nach den Regeln des AMG einzuordnenden Studien und Nicht-AMG-Studien an. Problematisiert wird, dass sich oft zeitaufwendige Diskussionen um die Zuordnung wegen kontroverser Auffassungen zwischen Ethik-Kommissionen und Prüfeinrichtungen ergäben. Eine Ethik-Kommission regt an, die Möglichkeit zu schaffen, dass die Ethik-Kommissionen Abgrenzungsfragen hinsichtlich der Arzneimitteleigenschaft einer zu prüfenden Substanz der Bundesoberbehörde zur Entscheidung vorlegen können.

Die Bundesregierung unterstützt Forderungen nach einer Standardisierung des allgemeinen Antragsprozesses, z. B. durch einheitliche Antragsformulare und einheitliche Vorgaben zum Umfang der einzureichenden Unterlagen. Dies schließt nicht aus, dass im Einzelfall besondere Auflagen zum Patientenschutz angeordnet werden. Die Bundesregierung prüft, ob Verfahrensvereinfachungen außerdem weitergehende klarstellende Regelungen in der GCP-V erforderlich machen. Dazu zählt eine Änderung von § 7 Abs. 1 der GCP-V, wonach eine schriftliche Vorlage zugunsten der elektronischen Vorlage entfallen kann. Die Bundesregierung wird ferner prüfen, ob den Bundesoberbehörden die Entscheidung bei Abgrenzungsfragen einer Einordnung von Forschungsvorhaben als AMG- oder Nicht-AMG-Studie ggf. verbindlich übertragen werden soll.

3.1.2.1 Validierung von Bewertungen

In der Regel werden Unterlagen zunächst durch die Geschäftsführung der Ethik-Kommission einer standardisierten Vorprüfung (mittels Checkliste des Arbeitskreises) auf formale Vollständigkeit unterzogen und dann die inhaltliche Bewertung, teils nach Vorbereitung durch einen Fachberichterstatter, in der Sitzung vorgenommen. Einzelheiten zum Verfahren und zur Beschlussfassung sind in den Satzungen ausgewiesen.

Eine Beschlussfassung erfolgt grundsätzlich nach mündlicher Erörterung und nur in Ausnahmefällen schriftlich. Entscheidungen über nicht substantielle Änderungen und

Bewertungen der Qualifikation von Prüfern, die der Kommission bekannt sind, werden von einzelnen Mitgliedern oder der Geschäftsführung beurteilt und danach der Kommission zur Bestätigung vorgelegt. Bei wesentlichen Bedenken wird der Prüfer oder Sponsor angehört. Einige Ethik-Kommissionen sehen bei originärer Zuständigkeit grundsätzlich die Einladung des Leiters der klinischen Prüfung vor.

Aus den Mitteilungen der Ethik-Kommissionen geht hervor, dass die vorgelegten Anträge nur sehr selten ohne Beanstandung zustimmend bewertet werden konnten (< 5 Prozent). Positive Voten sind hiernach teils durch Empfehlungen ohne bindenden Charakter ergänzt worden. Zumeist wurde jedoch eine Überarbeitung für erforderlich gehalten und erst nach Erfüllung der jeweiligen Auflagen positiv votiert. Sehr selten wurde eine zustimmende Bewertung versagt. Die niedrige Ablehnungsquote wird von den Ethik-Kommissionen auf die hohe Beratungsintensität zurückgeführt.

Den Mitteilungen ist auch zu entnehmen, dass Ethik-Kommissionen ihre Bewertung an den gesetzlichen Bestimmungen, berufsrechtlichen Regelungen, an nach dem Stand von Wissenschaft und Technik festgelegten Standards sowie der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki ausrichten. Sie geben an, dass sie ihre Bewertungen in Übereinstimmung mit dem medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand getroffen haben. Von anderen Beteiligten an der klinischen Prüfung ist dies grundsätzlich nicht in Frage gestellt worden.

Eine Ethik-Kommission ist der Ansicht, dass aus der nur einmaligen Nachfragemöglichkeit Nachteile für die wissenschaftliche Entwicklung einer Studie folgen. Die Vorschrift solle zugunsten des Sponsors das Verfahren kurz halten, verhindert aber aus Sicht dieser Kommission bei komplexeren Vorhaben notwendige Rückfragen und könnte deshalb zu einer nicht sachgerechten Ablehnung führen. Die Beschränkung sollte daher entfallen, zumal durch die Fristenregelung in § 8 GCP-V dem Interesse des Sponsors an einer zügigen Entscheidung hinreichend Rechnung getragen wird.

Die Bundesregierung sieht insgesamt keine Notwendigkeit für strukturelle Änderungen im Verfahrensablauf; weitere Hinweise siehe Berichtspunkt 3.2.1 und 3.2.2.

3.1.2.2 Unterschiedliche Bewertungen

Die überwiegende Mehrzahl der Ethik-Kommissionen gibt an, dass es zu keiner unterschiedlichen Bewertung in der Frage der ärztlichen Vertretbarkeit einer klinischen Prüfung gekommen sei. Den Mitteilungen zum Mitberatungsverfahren sind gleichwohl vereinzelt Hinweise auf eine unterschiedliche Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation und demzufolge der ärztlichen Vertretbarkeit zu entnehmen. Betroffen sind lang dauernde, placebokontrollierte Studien mit chronisch kranken Patienten. Dissenspunkte waren hier Vorgaben zum studienbedingten Absetzen bzw. Umstellen einer Vortherapie und Abbruchkriterien. Unterschiedliche Bewertungen gab es ferner auch bei der Beurteilung der Eignung der Prüfstellen und Prüfer.

Die klinische Prüfung kann nach den bestehenden Regelungen bei Vorliegen eines Negativvotums einer beteiligten und zustimmendem Votum der federführenden Kommission sowie Genehmigung durch die Bundesoberbehörde zwar durchgeführt werden. Die betroffene negativ bewertete Prüfstelle bleibt gleichwohl ausgeschlossen. Wie häufig dies in der Praxis vorkam, geht aus den Mitteilungen nicht hervor.

Der Fall, dass eine Studie durch eine federführende Ethik-Kommission abgelehnt, durch die Bundesoberbehörde jedoch genehmigt wird, ist nicht berichtet worden. Vermutlich tritt dieser Fall in der Praxis auch nicht auf, da der Sponsor bei einer Ablehnung der Studie durch die Ethik-Kommission bei der Behörde keinen Antrag einreichen oder einen schon gestellten Antrag zurücknehmen wird. Dagegen ist in wenigen Fällen eine Studie durch die zuständige Bundesoberbehörde abgelehnt worden, für die ein positives Votum der federführenden Ethik-Kommission vorlag. Dem Negativvotum der Behörde lagen zumeist Mängel bei dem Prüfpräparat oder den präklinischen Daten zugrunde.

Aus Sicht der Bundesregierung wird die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Prüfungen durch uneinheitliche Bewertungen von Ethik-Kommissionen nicht behindert, da nach den vorliegenden Erfahrungen, Unstimmigkeiten zumeist im Einvernehmen geklärt werden konnten.

3.1.2.3 Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei der Überwachung von klinischen Prüfungen, einschließlich Abbrüchen

Die Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei der Überwachung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln wird durch bestimmte Mitteilungspflichten des Sponsors und der Bundesoberbehörden im AMG und der GCP-V ausgelöst (siehe Berichtspunkt 2).

Hinter der Verpflichtung in § 13 Abs. 2 GCP-V zur Unterrichtung der Ethik-Kommissionen über SUSARs steht die Absicht, dass allen Stellen, die Verantwortung im Zusammenhang mit der Durchführung einer klinischen Prüfung tragen, alle wesentlichen Pharmakovigilanzdaten zugehen, die sie für die Beurteilung des eigenen Handlungsbedarfs benötigen (Begründung zu § 13 Abs. 1 bis 4 der GCP-V, Bundesratsdrucksache 515/04 vom 21. Juni 2004).

Über die Handhabung von SUSAR-Meldungen bestehen gleichwohl Unklarheiten. Dies erschwert die Umsetzung der Regelung erheblich. Alle Beteiligten an der klinischen Prüfung erachten die gegenwärtige Praxis der Meldung von SUSARs daher als unbefriedigend und fordern eine Lösung des Problems.

– Ethik-Kommissionen geben an, dass sie in großer Zahl Meldungen erhalten, die nicht der Definition einer SUSAR entsprechen. Ihnen werden häufig alle SUSARs aus Pharmakovigilanzsystemen oder aus der Literatur kommentarlos als Einzelfallmeldung zuge-

sandt. In der Fülle an mitgeteilten unspezifischen Daten gehen wichtige Informationen verloren. Daher könnten sie ihre Überwachungsfunktion nicht adäquat wahrnehmen.

– Antragsteller, die gleichzeitig pharmazeutischer Unternehmer sind, verweisen auf die Verpflichtung zur doppelten Meldung bestimmter Fälle nach § 63b AMG und § 13 GCP-V und im Falle von multinationalen Studien auf unterschiedliche nationale Meldeverpflichtungen für SUSARs.

Ethik-Kommissionen äußern sich zudem auch uneinheitlich zu ihrer Funktion bei der Überwachung. Ein Teil der Kommissionen geht angesichts der Aufgaben der Bundesoberbehörden und deren Ausstattung mit besonderen Befugnissen nur von einer beschränkten Verantwortung aus. Sie regen die Einrichtung vom Sponsor unabhängiger Überwachungsorgane („Data Safety Monitoring Boards“) bei allen größeren Multizenterstudien an. Federführende Ethik-Kommissionen könnten dann zu ihrer Bewertung deren Stellungnahme heranziehen. Ein anderer Teil setzt sich für mehr Befugnisse von Ethik-Kommissionen bei der Überwachung ein und regt eine Klarstellung ähnlich § 42a AMG an. Einige Kommissionen halten eine Beteiligung bei der Überwachung nicht für realisiert, da sie über Abbrüche zwar informiert, jedoch vorab nicht Stellung beziehen konnten.

Industrieverbände tragen demgegenüber vor, dass für sie die zentrale Überwachungsfunktion eindeutig bei den Bundesoberbehörden liegt, die deshalb auch mit exekutiven Befugnissen ausgestattet seien. Sie kritisieren, dass einzelne Ethik-Kommissionen im Zusammenhang mit SUSAR-Meldungen einen besonderen Prüfungsbedarf geltend machen und dafür Gebühren erheben. Zudem führen sie an, dass die Erhebung der Gebühren nicht dem verfassungsrechtlich verankerten Äquivalenzprinzip entspreche, zumal erhebliche Unterschiede bei der Höhe bestehen und die meisten Ethik-Kommissionen keine Gebühren für SUSAR-Meldungen erheben.

Weitere Hinweise betreffen den Austausch von Informationen zwischen Ethik-Kommissionen und Behörden, insbesondere Landesüberwachungsbehörden. Für die Überwachungsbehörden ist danach von Interesse, dass sie Kenntnis erhalten, mit welchem Ergebnis Ethik-Kommissionen gemäß § 8 Abs. 5 Satz 2 GCP-V die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen prüfen. Da ein Negativvotum sich auf die laufende Studie auswirken kann, halten sie eine zeitnahe Unterrichtung in diesem Fall für wichtig. Ethik-Kommissionen erachten eine Unterrichtung über Inspektionen für hilfreich. Der Gesetzgeber wird deshalb gebeten, eine rechtliche Möglichkeit zum Informationsaustausch zu schaffen.

Die beiden Bundesoberbehörden geben an, dass die Ethik-Kommissionen auf Anfrage jederzeit alle benötigten Informationen erhalten. Sie berichten, dass sie die zuständigen Ethik-Kommissionen entsprechend dem in § 42 Abs. 2a AMG vorgesehenen Verfahren unmittelbar über Vorkommnisse bei anderen klinischen Prüfungen unterrichten, soweit diese für das Bewertungsverfahren relevant sind. Dies gelte auch für Bewertungen und ggf. Maßnahmen nach § 42a AMG ausgehend von Sicherheitsberichten.

Die Diskussion, ob und wie das SUSAR-Meldeverfahren speziell bei Ethik-Kommissionen erleichtert werden kann, wird bereits seit längerem sowohl auf nationaler als auch EU-Ebene geführt. Es zeichnet sich die Notwendigkeit für Änderungen bei den bestehenden nationalen Regelungen ab. Das Bundesministerium für Gesundheit prüft derzeit, ob über eine entsprechende Änderung in der GCP-V in Anpassung an die Leitlinie ENTR/CT 3 der Europäischen Kommission (Detailed guidance on collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use vom April 2006) in bestimmten Fällen die Möglichkeit eröffnet werden kann, Ethik-Kommissionen mittels regelmäßiger und kommentierter Auflistungen über SUSARS zu informieren. Dieses Vorgehen würde dem Wunsch vieler Ethik-Kommissionen nach aussagefähigen kommentierten Berichten entsprechen und wird auch von einer Konsultationsgruppe, bestehend aus dem Vorstand des Arbeitskreises, den Bundesoberbehörden und Industrieverbänden, unterstützt.

Zusätzlich geprüft wird, ob in die GCP-V und das Arzneimittelgesetz darüber hinaus klarstellende Vorschriften zur Abgrenzung von Anzeigepflichten gemäß § 13 der GCP-V und nach § 63b AMG aufgenommen werden sollen, um damit Doppelmeldungen und offensichtlich bestehende Unklarheiten auszuräumen. Im Übrigen ist auch die Bewertung auf EU-Ebene zu Pharmakovigilanzmeldungen abzuwarten. Die Bundesregierung prüft außerdem, ob eine klarstellende Regelung der bereits in § 68 Abs. 1 AMG enthaltenen Unterrichtungspflichten vorgenommen werden sollte.

3.1.3 Genehmigung von Placebostudien

Zur Gewinnung verlässlicher wissenschaftlicher Aussagen über Nutzen und Risiken eines neuen Arzneimittels kann es in bestimmten Fällen erforderlich sein, dass eine Placebogruppe in klinischen Prüfungen mitgeführt wird. Ethik-Kommissionen beziehen sich bei der Prüfung der ärztlichen Vertretbarkeit solcher Studien neben gesetzlichen Regelungen auf die Deklaration von Helsinki. Eine Placebogabe ist nach der Deklaration (Fassung von 1996 und 2000) nur dann zulässig, wenn kein erprobtes Verfahren besteht. Der Weltärztebund gab dazu im Jahr 2002 eine „Note of Clarification“ heraus, in der eine Placebogabe auch bei Vorhandensein einer Standardtherapie zulässig sein soll, wenn diese zwingend aus methodischen Gründen erforderlich ist oder diese für den Teilnehmer kein zusätzliches Risiko eines schweren oder irreversiblen Schadens mit sich bringt. Diese Auslegung zum Gebrauch von Placebo wurde im Gesetzgebungsverfahren zur 12. AMG-Novelle teilweise kritisch bewertet, vereinzelt als nicht vereinbar mit der Forderung nach unbedingtem Patientenschutz angesehen. Befürchtet wurde, dass Kranken ggf. eine medizinisch notwendige Standardtherapie vorenthalten werden könnte. Dem sollte durch Festlegung überzeugender wissenschaftlicher und

methodischer Gründe für eine Placebogabe entgegengetreten werden. Die Notwendigkeit für weitergehende gesetzliche Regelungen zum Gebrauch von Placebo – wie im Gesetzgebungsverfahren von einigen Seiten gefordert – wurde seitens der Bundesregierung und der Mehrheit des Deutschen Bundestages nicht gesehen.

Die bestehenden gesetzlichen Regelungen gestatten die Durchführung placebokontrollierter Studien bei Vorliegen einer Standardtherapie, wenn dies zur Gewinnung verlässlicher Aussagen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unbedingt erforderlich ist und die Schutzgebote der §§ 40 und 41 AMG beachtet werden. Der Bericht sollte Aufschluss geben, ob beim Verfahren zur Bewertung von Placebostudien durch Ethik-Kommissionen Probleme aufgetreten und die gesetzlichen Regelungen daher zu überprüfen sind.

Bei Placebostudien sind so genannte Phase I-Studien von Therapiestudien zu unterscheiden. Phase I-Studien werden in der Regel an Gesunden durchgeführt; für die Placebogruppe besteht hier deshalb kein Risiko. Bei Therapiestudien wird zwischen „reinen“ Placebostudien und Placebostudien mit „add-on–Design“ unterschieden. Bei letzteren wird das Placebo zusätzlich zu einer erforderlichen Standardtherapie angeboten (Standardtherapie plus Prüfmedikation versus Standardtherapie plus Placebo).

Ethik-Kommissionen haben im Berichtszeitraum Placebostudien zustimmend bewertet. Die geforderten statistischen Angaben lassen sich aus den Angaben von Ethik-Kommissionen nicht genau ermitteln. Einige Kommissionen geben nur die Zahl der reinen Placebostudien an, andere bestätigen unter Verzicht auf deskriptive Daten nur, dass eine Bewertung von Placebostudien durchgeführt wurde. In Bezug auf die Anzahl an Placebostudien im Berichtszeitraum wird daher auf Angaben der Bundesoberbehörden Bezug genommen. Danach sind im Berichtszeitraum (siehe Tabelle 3) insgesamt 965 placebokontrollierte Studien beantragt worden, davon 42 an Minderjährigen (4 Prozent).

Aus den Mitteilungen der Ethik-Kommissionen geht im Wesentlichen hervor, dass ein ausgeprägtes Problembewusstsein in Bezug auf die Vertretbarkeit von Placebo-Studien besteht. Danach wird zum Schutz der Teilnehmer eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung als erforderlich erachtet, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Die Mitführung einer Placebogruppe ist im allgemeinen bei Phase I-Studien oder wenn keine etablierte Standardtherapie existierte als unproblematisch angesehen worden, vorausgesetzt alle notwendigen Schutzgebote wurden erfüllt; so sollte insbesondere die Zustimmung des Teilnehmers nach vollständiger Aufklärung eingeholt sein.

Ethik-Kommissionen haben unter bestimmten Voraussetzungen eine Placebostudie auch beim Vorliegen einer Standardtherapie zustimmend bewertet. Zumeist waren dies Placebostudien, die mit einem „add-on-Design“ durchgeführt wurden. Reine Placebostudien wurden nur dann akzeptiert, wenn sichergestellt war, dass die Teilnahme für Patienten nur mit einem minimalen Risiko einhergeht. Dazu mussten besonders sensitive „Escape-Mechanismen“ im Prüfplan aufgestellt sein.

Bei den Krankheiten, zu denen Placebostudien beraten und zustimmend bewertet wurden, ist keine bevorzugte Beforschung bestimmter Bereiche auszumachen. Etwa gleich häufig sind die Bereiche Onkologie, Stoffwechselkrankheiten, Psychiatrie und Neurologie vertreten. Näheres kann der von der Bundesärztekammer aufgestellten Übersicht in Anlage 2 entnommen werden.

Für eine klinische Prüfung von Arzneimitteln an Kindern kommt der Nutzen-Risiko-Abwägung generell, auch ohne Placebovergleich, besonderes Gewicht zu. Dem Anliegen, einerseits die unzureichende Datenlage zu verbessern, andererseits die gebotenen Schutzbestimmungen einzuhalten, wird durch Sonderregelungen für minderjährige Teilnehmer im Arzneimittelgesetz Rechnung getragen. Die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel[2], die in den meisten Bestimmungen am 26. Januar 2007 in Kraft getreten ist, sieht in Ergänzung dazu u. a. vor, dass für jede Studie an Kindern ein Gutachten des Pädiatrieausschusses der Europäischen Arzneimittel-Agentur vorzulegen ist. Ob Antragsteller bei eventuellen diskrepanten Entscheidungen von Ethik-Kommissionen und dem Pädiatrieausschuss gerichtlich gegen Ethik-Kommissionen vorgehen, bleibt abzuwarten.

Die Bundesregierung sieht nach zusammenfassender Auswertung der zum Bewertungsverfahren von Ethik-Kommissionen bei Placebostudien übermittelten Erfahrungen weiterhin keinen Anlass für spezifische gesetzliche Änderungen. Die Erfahrungen lassen erkennen, dass der Durchführung einer Placebostudie ausschließlich mit der Rechtfertigung wissenschaftlicher Erkenntnisse in keinem Fall zugestimmt wurde.

3.2 Hinweise auf Mängel

3.2.1 Organisation

Die Zusammensetzung von Ethik-Kommissionen betreffend hält ein Industrieverband mehr fachliche Spezialisierungen für wünschenswert, um fachlich inhaltliche Diskussionen zu erleichtern und dadurch Bearbeitungszeiten noch weiter zu verkürzen. Dies gelte insbesondere für klinische Studien mit besonderen Patientenpopulationen, z. B. bei Studien mit Kindern. Ethik-Kommissionen halten sich, soweit erkennbar, an die gesetzliche Regelung in § 42 Abs. 1 Satz 6 AMG, die das Einholen externer Expertise beim Fehlen entsprechender Fachkenntnisse vorschreibt. Die Bundesregierung erachtet es deshalb nicht als notwendig, vom bestehenden Konzept abzuweichen und stattdessen Ethik-Kommissionen für spezielle Indikationen einzurichten. Zu fordern ist gleichwohl, dass sich

[2] Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. EU Nr L 378 S. 1)

alle Ethik-Kommissionen an die Empfehlungen des Arbeitskreises zur Zusammensetzung halten und damit allgemeine Anforderungen sowohl an die Sicherstellung der erforderlichen Fachkompetenz als auch der Unabhängigkeit erfüllen (Berichtspunkt 3.1.1.2). Auch sollte einer stärkeren Berücksichtigung von Frauen bei der Besetzung der Ethik-Kommissionen Rechnung getragen werden.

In universitären Ethik-Kommissionen sind vielfach Mitarbeiter aus der gleichen Universität vertreten, der die Antragsteller angehören. Ob deren Unabhängigkeit wegen kollegialer Loyalitäten und eigener Interessen bei den Entscheidungen stets gewährleistet ist, war Gegenstand von Diskussionen im Gesetzgebungsverfahren. Aus den Mitteilungen geht nicht klar hervor, ob Änderungen der Mitgliederstruktur, z. B. Berufungen außeruniversitärer Mitglieder, ggf. auch mit dem Ziel einer Stärkung der Unabhängigkeit, veranlasst wurden.

Forderungen nach Offenlegung der Namen der Mitglieder, die in der Sitzung anwesend und an der Bewertung beteiligt waren, werden unterstützt. Dies ist geeignet, Transparenz und Vertrauen zu schaffen.

Der prozeduale Ablauf des Verfahrens ist unter den Berichtspunkten 3.1.1.4 und 3.1.2.1 beschrieben. Es wurden keine grundlegenden Mängel mitgeteilt oder sonst festgestellt. Nach den vorliegenden Angaben konnten die gesetzlich vorgegebenen Fristen eingehalten werden. Nur bei Phase I-Studien sind die verkürzten Fristen von 30 Kalendertagen leicht überschritten worden.

Die Einhaltung der Fristen bedeutete für Ethik-Kommissionen nach deren Angaben einen erheblichen Mehraufwand gegenüber der Bearbeitung nach der früheren Rechtslage. Einzelne Ethik-Kommission fordern daher Fristverlängerungen vor allem bei monozentrischen Studien sowie bei nachträglichen Änderungen (siehe Berichtspunkt 3.2.2). Hier wird die weitere Entwicklung beobachtet werden müssen. Aus der Sicht der Bundesregierung sind keine Änderungen bei den in der GCP-V vorgegebenen Fristen in Betracht zu ziehen.

3.2.2 Erfahrungen mit dem Mitberatungsverfahren bei Multizenterstudien

Zu dem Mitberatungsverfahren bei Multizenterstudien (siehe Berichtspunkt 2) sind folgende Erfahrungen mitgeteilt worden:

3.2.2.1 Erfahrungen der Ethik-Kommissionen

Von Seiten der Ethik-Kommissionen werden überwiegend positive Erfahrungen zum Mitberatungsverfahren bei Multizenterstudien berichtet. Die Benehmensregelung habe sich bewährt. Die organisatorischen Anforderungen wurden bewältigt und die in der GCP-V genannten Fristen konnten eingehalten werden. Die nähere Ausgestaltung der Benehmensregelung solle daher weiterhin den Ethik-Kommissionen überlassen bleiben und nicht näher gesetzlich geregelt werden.

Wichtige Hinweise und Anregungen, teils korrespondierend mit Vorschlägen der Antragsteller, sind folgende:

Mehrere Ethik-Kommissionen berichten, dass sie als beteiligte Kommission neben der pflichtgemäßen Stellungnahme zu den lokalen Gegebenheiten auch Hinweise zur ethisch-rechtlichen Vertretbarkeit und der wissenschaftlichen Qualität der beantragten Studie gegeben haben. Die interne Mitberatung („Mehraugenprinzip“) habe sich als wichtiges Instrument erwiesen, um die Patientensicherheit und ärztliche Vertretbarkeit der Forschung so umfassend wie möglich zu bewerten. Sie setzen sich daher für eine Stärkung des Mitberatungsmodells in dieser Form beim Erstberatungsantrag ein, ggf. unter Klarstellung der Aufgabe in der GCP-V.

Weiter wird angeregt, die Beibehaltung der Regelung in § 10 Abs. 1 GCP-V, wonach die federführende Ethik-Kommission nachträgliche Änderungen im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen zu bewerten hat, zu überprüfen, da diese den Teilnehmer nicht besser schütze, jedoch sehr aufwendig sei. Es sollten außerdem einheitliche Anforderungen in Bezug auf die Bewertung einer „geeigneten Einrichtung“ und des „angemessen qualifizierten Prüfers“ im Sinne von § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 5 AMG entwickelt und die Zeitvorgaben für umfangreiche nachträgliche Änderungen von bisher 20 auf 30 Kalendertage erhöht werden. Zusätzlich wird angeregt, in der GCP-V klar zu regeln, welche Erklärungen im Mitberatungsverfahren abgegeben werden müssen, z. B. zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen (§ 7 Abs. 3 Nr. 4 GCP-V). Wünschenswert sei auch die Klärung der Frage, ob Sponsoren monozentrische Prüfungen durch Prüfstellennachmeldungen im Sinne des § 10 Abs. 4 GCP-V in multizentrische Studien ändern können.

Auch von Seiten der Trägerschaften der Ethik-Kommissionen wird kein Anlass für grundlegende strukturelle Änderungen gesehen. Ein Land greift die Kritik der Industrie an zu starker Bürokratisierung durch Benehmensregelung bei Multizenterstudien auf und regt an, im Zusammenwirken mit dem Arbeitskreis und der Industrie geeignete Lösungen zur Verfahrensvereinfachung zu finden.

3.2.2.2 Erfahrungen der Antragsteller

Das mit der 12. AMG-Novelle eingeführte Mitberatungsverfahren bei Multizenterstudien hat sich nach Angaben der Antragsteller im Wesentlichen bewährt. Das zunehmend praktizierte Verfahren, dass beteiligte Ethik-Kommissionen das gesamte Studienvorhaben bewerten, stößt gleichwohl sowohl bei Industrieverbänden als auch bei universitären Prüfeinrichtungen auf erhebliche Kritik, zumal dafür Gebühren erhoben werden. Ein Verband gibt an, dass oftmals hierbei die mögliche Teilnahme des jeweiligen Prüfzentrums im Zuständigkeitsbereich davon abhängig gemacht werde, ob die mitgeteilten Änderungswünsche in die Gesamtstellungnahme übernommen und vom Antragsteller berücksichtigt werden. Einige Antragsteller lehnen eine Mitberatung durch beteiligte Ethik-

Kommissionen hinausgehend über die Bewertung lokaler Gegebenheiten strikt ab. Andere akzeptieren eine Mitberatung unter der Voraussetzung, dass die federführende Ethik-Kommission Hinweise der beteiligten Kommissionen jeweils im Rahmen der Gesamtbewertung berücksichtigt und nicht separat ausweist. Kritik wird auch daran geübt, dass Ethik-Kommissionen Begriffe wie Bedingung, Auflage und Hinweise nicht einheitlich und teils auch nicht verwaltungskonform verwenden. Daraus folge eine Rechtsunsicherheit in Bezug auf die Umsetzung der Anmerkungen. Gefordert wird deshalb, zwingend umzusetzende Änderungen eindeutig erkennbar zu machen.

Neben der generellen Kritik werden weitere Erschwernisse für folgende Bereiche aufgezeigt:

Mängelbescheide und nachträgliche Änderungen:

Hier wird kritisiert, dass beteiligte Ethik-Kommissionen entgegen den Vorgaben in § 8 GCP-V versuchen, inhaltliche Aspekte, die nichts mit der Qualifikation des Prüfers oder der Prüfstelle zu tun haben, direkt mit dem Sponsor zu klären, ohne die federführende Kommission zu informieren. Nachträgliche Änderungen gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V sollten jedoch immer zuerst der federführenden Kommission und nur in den seltenen Fällen, wenn die Durchführung an den einzelnen Studienzentren durch diese Änderung nach Ansicht dieser Kommission oder des Sponsors beeinflusst wird, auch den beteiligten Ethik-Kommissionen zur Bewertung vorgelegt werden.

Es wird ferner kritisiert, dass einzelne Ethik-Kommissionen die Aktualisierung der Prüferinformation grundsätzlich als bewertungspflichtige Änderung einstufen und beteiligte Ethik-Kommissionen in die Bewertung miteinbeziehen. Über eine weitere Änderung der GCP-V sollte daher vorgesehen werden, dass eine Prüferinformation nur dann in Form einer bewertungspflichtigen Änderung umgesetzt werden muss, wenn diese neue Erkenntnisse enthält, die die Vorgaben gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V tatsächlich tangieren. Diese Änderung sollte dann auch nur der federführenden – und nicht auch einer beteiligten – Ethik-Kommission zur Bewertung vorgelegt werden.

Prüfer und Prüfzentren:

Positiv bewertet wird, dass die individuelle Beratungspflicht eines an einer Studie teilnehmenden Prüfers gemäß Musterberufsordnung der Ärzte durch die Beurteilung der Eignung von Prüfer und Prüfzentrum als erfüllt angesehen wird, und der Prüfer sich nicht mehr (wie vor der Novelle) zusätzlich beraten lassen muss. Das Meldeverfahren wird auf Grund der zum Teil sehr unterschiedlichen Anforderungen einzelner Ethik-Kommissionen gleichwohl als sehr aufwendig beschrieben. Nicht in Frage gestellt wird, dass Prüfärzte ausreichend qualifiziert sein müssen. Problematisiert wird jedoch, dass die von einzelnen Ethik-Kommissionen angelegten Maßstäbe eher subjektiv als von nachvollziehbaren Vorschriften bestimmt seien. Durch Vorgabe einheitlicher Qualifikationsanforderungen könnte das Verfahren erheblich verbessert und der Antragsprozess insgesamt vereinfacht werden. Dies könnte aus Sicht der Antragsteller über unterschiedliche Wege erreicht werden. Eine Möglichkeit wäre ein beschleunigtes Verfahren, bei dem der Sponsor nach mit der federführenden Ethik-Kommission vereinbarten Qualifikations- und Eignungskriterien ein Prüfzentrum einbeziehen kann. Dies wird der beteiligten Ethik-Kommission angezeigt, die dann bei Vorliegen entsprechender, begründeter Bedenken widersprechen kann. Alternativ wird eine Zertifizierung von Prüfzentren durch die für sie zuständige Ethik-Kommission vorgeschlagen, die dann eine gesonderte Prüfung des betreffenden Prüfzentrums überflüssig machen würde.

Ohne Änderung der bestehenden Vorgaben in der GCP-V könnte ferner auch die Möglichkeit geschaffen werden, Qualifikations- und Eignungsunterlagen bei den lokalen Ethik-Kommissionen zu hinterlegen, um bei Bedarf darauf zurückgreifen zu können. Dieses Verfahren werde bereits von einigen Ethik-Kommissionen praktiziert, sollte aber breitere Anwendung finden.

Als weitere wesentliche Verfahrensvereinfachung wird von einem Industrieverband vorgeschlagen, die Bewertung der Qualifikation aller Prüfer einer Prüfstelle und die nachträgliche Meldung und Bewertung zusätzlicher Prüfer durch die Ethik-Kommission zu streichen. Stattdessen sind der federführenden Ethik-Kommission und der jeweils beteiligten Kommission nur der Hauptprüfer bzw. der Prüfer der betreffenden Stelle zu nennen und dessen Qualität zu bewerten. Für die Qualifikation weiterer Prüfer und des ärztlichen Studienpersonals sollte in der Folge der Hauptprüfer bzw. der Prüfer verantwortlich sein. Der Sponsor hat sich zu vergewissern, dass die erforderliche Qualifikation vorliegt. Die Anzeigemodalitäten nach § 67 AMG müssten dann entsprechend angepasst werden.

Gebühren:

Ein wesentlicher Kritikpunkt am Vorgehen von Ethik-Kommissionen bei multizentrischen Prüfungen sind die Höhe und Unterschiede bei der Gebührenerhebung. Da die von Ethik-Kommis-sionen im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung zu erbringenden Leistungen gleichwertig sind, sollten aus Sicht der Antragsteller die dafür erhobenen Gebühren ebenfalls gleich sein. Vorgetragen wird, dass hier jedoch eine erhebliche Diskrepanz zwischen einzelnen Ethik-Kom-missionen, die vor allem bei der Bewertung von Nebenwirkungsmeldungen deutlich werde, bestehe, wo unterschiedliche hohe oder auch keine Gebühren erhoben werden. Durchgängig wird daher ein einheitlicher Gebührensatz gefordert. Ein Industrieverband bittet die Bundesregierung zudem generell zu prüfen, ob die Landesregierungen, nach deren Gesetzgebung die Ethik-Kommissionen gebildet werden, dazu angehalten werden können, die Arbeitsweise und die Verfahrensvorgaben ihrer Ethik-Kommissionen einschließlich der Angemessenheit von Gebühren strenger zu überwachen.

Für die Bundesregierung folgt aus den Mitteilungen und Anregungen:

Hinweise zur Studiendurchführung oder ethischen Aspekten durch beteiligte Ethik-Kommissionen sind, soweit dies innerhalb der vorgegebenen Frist erfolgt, grundsätzlich sinnvoll. Dies bündelt die Sachkompetenz der beteiligten Kommissionen im Interesse des Patientenschutzes und der wissenschaftlichen Qualität der Studie und trägt daher auch den Interessen der Arzneimittelforschung Rechnung. Im Übrigen kann dies durch Kenntnis der Einschätzung beteiligter Kommissionen und ggf. Diskussion schwieriger Fragen zu einer Vereinheitlichung der Bewertungsmaßstäbe aller Ethik-Kommissionen führen. Die Regelungen im Arzneimittelgesetz oder der GCP-V schließen diese Form der Mitberatung grundsätzlich nicht aus. Die ausschließliche Zuständigkeit der federführenden Ethik-Kommission muss allerdings ohne jede Einschränkung gewahrt bleiben. Bedenken gegen ein Projekt oder Verbesserungsvorschläge sind daher nur – wie auch vom Arbeitskreis empfohlen – der federführenden Ethik-Kommission mitzuteilen. Diese hat in eigener rechtlicher und ethischer Verantwortung zu entscheiden, ob und in welchem Umfang Hinweise der beteiligten Kommissionen in die finale Bewertung aufgenommen werden. Nur die federführende Ethik-Kommission kann den Sponsor zur Mängelbeseitigung nach § 8 Abs. 1 GCP-V auffordern. Verhandlungen der beteiligten Ethik-Kommissionen mit dem Sponsor sind nach den geltenden Vorschriften nicht vorgesehen. Sie erschweren nachweislich den Ablauf des Verfahrens und sollten daher unterbleiben. Federführende Ethik-Kommissionen sollten bei der Deklaration von Mängeln im Übrigen nur die umzusetzenden Änderungen angeben und zur Vermeidung der von Antragstellern vielfach beklagten Unklarheiten sonstige letztlich unverbindliche Hinweise unterlassen.

Die Regelung in § 10 Abs. 1 GCP-V, wonach die federführende Ethik-Kommission nachträgliche Änderungen im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen zu bewerten hat, wird sowohl von Antragstellern als auch von Ethik-Kommissionen als mit einem hohen bürokratischen Aufwand verbunden – ohne Nutzen für die Teilnehmer – beurteilt. Da den Mitteilungen auch zu entnehmen ist, dass die Änderungen die Durchführung an einzelnen Zentren zumeist nicht betreffen, ist aus Sicht der Bundesregierung eine Anpassung oder auch eine Streichung der Benehmensregelung für nachträgliche Änderungen in § 10 Abs. 1 GCP-V zu prüfen.

Zur Lösung der im Zusammenhang mit der Bewertung der Eignung von Prüfstellen und Prüfern gemäß § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 5 AMG vorgetragenen Erschwernisse kann aus Sicht der Bundesregierung beitragen, wenn sich alle Ethik-Kommissionen an im Arbeitskreis abgestimmte Anweisungen halten. Die Nachmeldung von Prüfern und Zentren könnte aus Sicht der Bundesregierung zudem erheblicht vereinfacht und verkürzt werden, wenn auf bei Ethik-Kommissionen bereits hinterlegte Qualifikations- und Eignungsunterlagen Bezug genommen werden kann. Ob zusätzlich weitere Vereinfachungen über Anpassungen in der GCP-V eröffnet werden sollten, ist aus Sicht der Bundesregierung zu prüfen.

3.3 Erfahrungen mit den Regelungen zum Datenschutz

§ 40 Abs. 2a Satz 1 und 2 AMG enthält umfangreiche Vorgaben zum Umgang mit personenbezogenen Daten in klinischen Prüfungen und die dazu erforderliche Information der Prüfungsteilnehmer. Personenbezogene Daten dürfen danach nur in pseudonymisierter Form weitergegeben werden. Pseudonymisieren ist nach § 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) „das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.“ Geregelt ist auch, dass beim Ausscheiden der Prüfungsteilnehmer solche Daten dann nicht gelöscht werden dürfen, wenn sie im Falle eines Antrags auf Zulassung des Arzneimittels an den Antragsteller und die Zulassungsbehörden weitergegeben werden. Im Falle eines Widerrufs der Teilnahme ist eine Weiterverwendung der gespeicherten Daten statthaft, wenn dies zum Beispiel zur Bewertung des Prüfarzneimittels erforderlich ist und schutzwürdige Interessen der Teilnehmer nicht betroffen sind (vgl. § 42 Abs. 2a Satz 2 Nr. 3 AMG). Ethik-Kommissionen müssen prüfen, ob die gesetzlich vorgeschriebenen Informationen für den Teilnehmer ausreichend und verständlich sind und die o.g. sonstigen Anforderungen an den Datenschutz eingehalten werden.

Ethik-Kommissionen berichten überwiegend eine Zunahme des datenschutzrechtlichen Bearbeitungsbedarfs, wobei allerdings unterschiedliche Erfahrungen in Bezug auf die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen mitgeteilt werden. Einige Kommissionen geben an, dass sie nach anfänglichen Schwierigkeiten nunmehr zumeist an die rechtlichen Anforderungen angepasste Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen erhalten. Ein vom Arbeitskreis im Juni 2005 herausgegebenes Merkblatt mit Empfehlungen zur Abfassung einer Datenschutzerklärung habe dazu maßgeblich beigetragen. Andere Kommissionen verweisen demgegenüber auf fortbestehende Mängel. Häufig werde die geforderte Pseudonymisierung nicht eingehalten oder es fehlten die nach § 7 Abs. 2 Nr. 15 und Abs. 3 Nr. 15 GCP-V notwendigen Angaben und Unterlagen des Sponsors zum Datenschutz.

Aus Sicht der Antragsteller besteht zwar weitgehend Konsens, dass die früher verwendete Kombination von Initialen und Geburtsdaten den Anforderungen des BDSG an eine Pseudonymisierung nicht genügt, weil damit eine Re-Identifizierung möglich sei. Sie geben an, dass einzelne Ethik-Kommissionen unter zu enger Auslegung des Begriffs der Pseudonymisierung die Verwendung des vollständigen Geburtsdatums auch ohne Initialen als unzulässig bewerten. Erschwerend käme hinzu, dass es in den Ländern uneinheitliche Datenschutzauflagen gebe. Für Antragsteller, die zugleich pharmazeutische Unternehmer sind, folgen daraus erhebliche Erschwernisse, da sie bei Meldungen von Nebenwirkungen an die Bundesoberbehörden das Geburtdatum vollständig angeben müs-

sen. Universitäre Forschungseinrichtungen tragen vor, dass bei Therapieoptimierungsstudien nicht berücksichtigt werde, dass für die Nachverfolgung im Langzeit-Follow-Up oder für Referenzbegutachtungen die Speicherung von Patientennamen/Adressen notwendig ist. Dies führe häufig zu Rückfragen und zeitlichen Verzögerungen. Sie geben allerdings an, dass in der Regel über ein separates Einverständnis zur Weitergabe des Namens durch den Patienten eine Lösung gefunden und die Studie durchgeführt werden konnte.

Ihr Anliegen, die Bewertung zum Datenschutz nach einheitlichen Maßstäben vorzunehmen, haben die Antragsteller bereits an den Arbeitskreis herangetragen. Die Auffassung der Antragsteller, dass eine Lösung der Probleme zusätzlich eine entsprechende Klarstellung durch die Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder erfordert, die insbesondere die Sicherheitsaspekte bei der Meldung von Nebenwirkungen berücksichtigt, wird vom Arbeitskreis geteilt. Die Problematik ist zwischen der Arbeitsgemeinschaft der Landesbeauftragten zum Datenschutz und dem Arbeitskreis erörtert worden. Der weitere Fortgang der Gespräche bleibt aus Sicht der Bundesregierung abzuwarten.

3.4 Rechtsmittel oder Rechtsbehelfe gegen Entscheidungen der Ethik-Kommissionen

Es wurde kein Fall bekannt, in dem seit dem Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle ein Teilnehmer oder ein Antragsteller gegen die Bewertung der Ethik-Kommission gerichtlich vorgegangen ist. Gegen Gebührenbescheide wurden allerdings Klagen erhoben, die noch nicht entschieden sind. Einige Industrieverbände tragen vor, dass Antragsteller zumeist wenig geneigt seien, gegen Bewertungen von Ethik-Kommissionen juristisch vorzugehen, weil sie Nachteile bei zukünftiger Antragstellung befürchteten.

Widersprüche von Antragstellern gegen Bewertungen der Ethik-Kommissionen gab es allerdings häufig. Diese ließen sich den vorliegenden Angaben zufolge ohne Befassung der Gerichte klären. Ein Teil erledigte sich durch Antragsrücknahme. Die Möglichkeit, das Studienvorhaben in solchen Fällen im Zuständigkeitsbereich einer anderen Ethik-Kommission durchzuführen, ist durch stringente Zuständigkeitsregelungen im AMG erschwert, kann jedoch (bei Wechsel des Leiters der klinischen Prüfung) nicht ausgeschlossen werden. Fälle eines „Kommissions-Hoppings“ wurden in den Stellungnahmen jedoch nicht mitgeteilt. Für weiter gehende gesetzliche Regelungen sieht die Bundesregierung daher derzeit keinen Bedarf.

4 Zusammenfassung und Schlussbemerkung

Der vorliegende Bericht fasst die Erfahrungen und Erkenntnisse betroffener Kreise zum Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Arzneimittelprüfungen für den Zeitraum seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle (6. August 2004) bis zum 31. Dezember 2006 zusammen. Wie im Rahmen der allgemeinen Beurteilung (Berichtspunkt 3) festgestellt wurde, haben sich die mit der 12. AMG-Novelle eingeführten Neuregelungen zum Verfahren mit Ethik-Kommissionen grundsätzlich bewährt. Dies gilt auch für das neu eingeführte Verfahren zur Beratung multizentrischer klinischer Prüfungen durch Ethik-Kommissionen. Für die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Prüfungen wurden keine grundsätzlichen Probleme vorgetragen. Gleichwohl sind von den Beteiligten bei klinischen Prüfungen Erschwernisse angezeigt und Vorschläge zur Verbesserung vorgelegt worden. Diese richten sich an Ethik-Kommissionen, deren Trägerschaften und an den Gesetzgeber und betreffen im Wesentlichen (in der Reihenfolge der Berichtspunkte):

- Antragsprozedere (Berichtspunkt 3.1.2)
- Überwachung, Handhabung von SUSAR-Meldungen gemäß § 13 GCP-V und
- Austausch von Informationen mit Überwachungsbehörden gemäß § 64 i. V. m. § 68 AMG (Berichtspunkt 3.1.2.3)
- Mitberatungsverfahren, Ausgestaltung der Benehmensregelung, nachträgliche Änderungen gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V (Berichtspunkt 3.2.2)
- Bewertung der Eignung von Prüfzentren und Prüfern gemäß § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 5 AMG (Berichtspunkt 3.2.2)
- Datenschutz (Berichtspunkt 3.3)
- Gebührenerhebung.

Für die Bundesregierung folgen daraus keine strukturellen Änderungen des Verfahrens im Arzneimittelgesetz und in der GCP-V zur Beteiligung von Ethik-Kommissionen an klinischen Prüfungen. Aus Sicht der Bundesregierung können die Ethik-Kommissionen zu einem großen Teil selbst durch Einhalten bereits vorliegender zentraler Verfahrensanweisungen und mehr Transparenz bei der Entscheidungsfindung zu Verfahrensvereinfachungen in den vorgetragenen Problembereichen beitragen. Der Arbeitskreis hat entsprechende Empfehlungen für Verfahrensvereinheitlichungen erarbeitet, die bereits breit angewendet werden. Sinnvoll im Interesse einer transparenten und ökonomischen Verfahrensregelung wäre eine lückenlose Anwendung.

Die Bundesregierung beabsichtigt, die Landesregierungen zu bitten, die Arbeitsweise und Verfahren der Ethik-Kommissionen, für die sie zuständig sind, weiter intensiv zu verfolgen und hinsichtlich der Verfahrensweisen, die Ethik-Kommissionen selbst bestimmen können, auf eine weitere Vereinheitlichung der Vorgaben hinzuwirken.

Der Aspekt Gebührenerhebung wird in dem Berichtsauftrag nicht angesprochen. Höhe und Unterschiede bei der Gebührenerhebung sind gleichwohl ein Kritikpunkt, der in allen Stellungnahmen von Antragstellern vorkommt und als wesentliches Problem bei Multizenterstudien von

kleinen Forschungsunternehmen und universitären Forschungseinrichtungen vorgetragen wird. Gegen Gebührenbescheide wurden auch Klagen erhoben, die noch nicht entschieden sind. Die Festsetzung einer Gebührenordnung für die Tätigkeit der Kommissionen obliegt ausschließlich den Trägern der Ethik-Kommissionen. Für eine freiwillige Vereinbarung einer gemeinsamen Gebührenordnung auf Landesebene gibt es zurzeit keine Hinweise. Eine Initiative der Bundesregierung ist zur Zeit im Hinblick auf die Zuständigkeit und Verantwortlichkeit der Träger nicht vorgesehen.

In einigen Bereichen sind abschließende Beurteilungen noch nicht möglich. Insgesamt sind aus Sicht der Bundesregierung folgende Änderungen der bestehenden Regelungen erforderlich oder können in Betracht gezogen werden:

– elektronische Einreichung von Unterlagen (§ 7 Abs. 1 GCP-V)
– nachträgliche Änderungen bei Multizenterstudien (§ 10 Abs. 1 GCP-V)
– Übermittlung von SUSAR-Meldungen (§ 13 GCP-V i. V. mit § 63b AMG).

Anlage 1

B u n d e s r at

zu Drucksache 287/04
23.04.04

Beschluss

des Deutschen Bundestages

Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes

Der Deutsche Bundestag hat in seiner 103. Sitzung am 2. April 2004 zu dem von ihm verabschiedeten **Zwölften Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes -** Drucksachen 15/2109, 15/2360, 15/2849 - die beiliegende Entschließung unter Nummer II der Beschlussempfehlung auf Drucksache 15/2849 angenommen.

noch Anlage 1

zu Drucksache 287/04

Der Deutsche Bundestag

- betont, dass mit dem 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes die Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung von Arzneimitteln im Interesse des Schutzes der beteiligten Personen und der Unterstützung der Entwicklung neuer und verbesserter Arzneimittel fortentwickelt und im Verbund der Europäischen Union vereinheitlicht worden sind;
- nimmt Bezug auf die Regelungen des Gesetzes, die deshalb eine behördliche Genehmigung und eine zustimmende Bewertung seitens der Ethik-Kommission in diesem Bereich der klinischen Forschung zwingend voraussetzen;
- weist außerdem auf die Bedeutung hin, die diese Ethik-Kommissionen für die ordnungsgemäße Planung und Durchführung klinischer Prüfungen und damit auch für den Forschungsstandort Deutschland und Europa im Bereich der klinischen Forschung und Arzneimittelentwicklung haben;
- bittet die Bundesregierung in enger Abstimmung mit den für die Aufsicht über diese Kommissionen zuständigen Landesbehörden, die Wahrnehmung der Aufgaben durch die Ethik-Kommissionen zu beobachten und zu evaluieren und sodann dem Deutschen Bundestag drei Jahre nach Inkrafttreten des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes einen Erfahrungsbericht vorzulegen, der insbesondere Aussagen zu folgendem enthält:

  - Zur Infrastruktur: Anzahl und Verteilung der Ethik-Kommissionen, personelle und fachliche Zusammensetzung, Ausstattung der Geschäftsstellen, Auslastung, Anzahl und durchschnittliche Dauer der Sitzungen im Verhältnis zur Anzahl der bearbeiteten Anträge, Ergebnisse der Beratungen.
  - Wurden die Bewertungen in Übereinstimmung mit dem medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnisstand getroffen? Waren unterschiedliche Bewertungen festzustellen in der Frage der ärztlichen Vertretbarkeit einer klinischen Prüfung, insbesondere hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abwägung und der Beurteilung des minimalen Risikos und der minimalen Belastung, und welche Gründe gab es dafür? Wie und in welchem Umfang wurden die Ethik-Kommissionen bei der Überwachung von Studien einschließlich dem Abbruch von Studien beteiligt?
  - Wurden Placebostudien genehmigt? Waren darunter Studien an Minderjährigen, wenn ja wie viele? Bei welchen Krankheiten wurden Placebostudien genehmigt? In wie vielen Fällen existierten Standardtherapien?
  - Wurden Mängel in der personellen Zusammensetzung der Ethik-Kommissionen oder in der Durchführung der Verfahren festgestellt, z. B. in zeitlicher Hinsicht oder fehlender Einbeziehung von Sachverständigen? Welche Erfahrungen wurden bei dem Mitberatungsverfahren bei multizentrischen Studien gemacht?
  - Welche Erfahrungen wurden mit den Regelungen zum Datenschutz gemacht?
  - Wurden Rechtsmittel oder Rechtsbehelfe von betroffenen Antragstellern oder Prüfungsteilnehmerinnen oder Prüfungsteilnehmern eingelegt und welche Ergebnisse hatten sie?

noch Anlage 1

zu Drucksache 287/04 2

Der Deutsche Bundestag bittet die Bundesregierung,

- nach einem Zeitraum von fünf Jahren zu überprüfen und zu berichten, wie sich die Änderungen des Arzneimittelgesetzes zur Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen auswirken. Die Überprüfung soll Auskunft ,über die Anzahl der durchgeführten klinischen Prüfungen und die hierdurch betroffenen medizinischen Anwendungsbereiche geben.

Der Deutsche Bundestag erwartet, dass

- in den Fällen nicht ausgeschlossen ist, für die es kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt oder sofern dies nach der guten klinischen Praxis bei jeder klinischen Prüfung alle Teilnehmer auch weiterhin die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten, wobei die Verwendung von Placebos erforderlich ist und das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht negativ beeinflusst,

- der Leistungsanspruch der Versicherten nach den Vorschriften des Dritten Kapitels des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) auf eine medizinisch indizierte Behandlung mit im jeweiligen Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimitteln oder mit vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 135 SGB V anerkannten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch in den Fällen erfüllt wird, in denen die Versorgung im Rahmen einer Erprobung durchgeführt wird. Insofern wird die Notwendigkeit einer Anpassung von Ziffer 12 der Arzneimittelrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 92 Abs. 1 Nr. 6 SGB V gesehen.

Anlage 2

Angaben zu Krankheiten, zu denen Placebostudien im Berichtszeitraum durchgeführt bzw. von Ethik-Kommissionen zustimmend bewertet wurden

Zusammenstellung der Bundesärztekammer vom Mai 2007 nach Angaben von bei zwölf[3] Landesärztekammern angesiedelten Ethik-Kommissionen, gegliedert nach ICD-10* Kapiteln (Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme 10. Revision 2006) wie folgt:

A00 - B99	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten
C00 - D48	Neubildungen
D50 - D90	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems
E00 - E90	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten
F00 - F99	Psychische und Verhaltensstörungen
G00 - G99	Krankheiten des Nervensystems
H00 - H59	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde
H60 - H95	Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes
I00 - I99	Krankheiten des Kreislaufsystems
J00 - J99	Krankheiten des Atmungssystems
K00 - K93	Krankheiten des Verdauungssystems
L00 - L99	Krankheiten der Haut und der Unterhaut
M00 - M99	Krankheiten des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes
N00 - N99	Krankheiten des Urogenitalsystems
O00 - O99	Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett
P00 - P96	Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben
Q00 – Q99	Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien
R00 - R99	Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde
S00 - T98	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen

[3] auch LÄK + U

Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten

- akute Hepatitis B
- Hepatitis B
- HIV-Infektionen
- schwere Sepsis
- Vakzine

Neubildungen

- diverse hämatologisch-onkologische Studien
- überexperimentierter metastasierter Brustkrebs
- „Krebspatienten“
- Mammakarzinom
- metastasiertes Nierenzellkarzinom
- Neurotoxizität der medikamentösen Therapie des metastasierten Dickdarmkarzinoms
- NSCLC (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) (3 x)
- pädiatrisch/onkologischen Bereich (4 x)

Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe

- chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten

- Diabetes + Komplikationen
- Diabetes mellitus Typ 2 (4 x)
- Diabetes mellitus
- distale schmerzhafte diabetische Neuropathie
- Dyslipidämie (2 x)
- eingeschränkte Glucosetoleranz
- Fettstoffwechselstörungen (Triglyceride)
- Karzinoid
- schmerzhafte diabetische Neuropathie

Psychische und Verhaltensstörungen

- ADS -Bereich (2 x)
- Bipolar I Störungen
- depressive Episode
- generalisierte Angststörung/Angsterkrankung
- Hypoactive Sexual Desire Disorder
- Major Depression
- soz. Angststörung
- Unruhe und Schlafstörungen

Krankheiten des Nervensystems

- (idiopathisches) Restless Legs Syndrom (3 x)
- Alzheimer (2 x)
- Beeinträchtigung des Standgleichgewichts und der neuromuskulären Funktionen
- Neuropathie (2 x)
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Parkinson-Krankheit (5 x)
- Partielle Epilepsie
- postherpetische Neuralgie

Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde

- Rhinokonjunktivitis

Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes

- Tinnitus

Krankheiten des Kreislaufsystems

- Akute symptomatische isolierte oberflächliche Thrombophlebitis der unteren Extremitäten
- arterielle Bypass-Operation (high-risk CABG surgery).
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung, COPD (2 x)
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- „Herzkrankheiten“
- Hypertonie
- nicht valvuläres Vorhofflimmern,
- Schlaganfall
- Vorhofflimmern/Vorhofflattern (2 x)

Krankheiten des Atmungssystems

- akute Bronchitis (2 x)
- Allergien (Pollen, Rhinitis, Sinusitis, Conjunktivitis) (2 x)
- allergische Rhinitis
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (2 x)
- chronische Lungenerkrankung
- Halsschmerzen
- persistierendes Asthma (4 x)

Krankheiten des Verdauungssystems

- Aktive Colitis ulcerosa
- opioidinduzierte Darmdysfunktion
- Reizdarm (mit Durchfall) (2 x)
- Symptome der gastroösophagealen Refluxerkrankung

Krankheiten der Haut und der Unterhaut

– atopische Dermatitis
– Glabellafalten
– „Hauterkrankung“
– leichte bis mittelschwere Akne vulgaris
– mäßig bis schwere chronische Psoriasis vom Plaque Typ (2 x)
– mittelschwere atopische Dermatitis
– Urticaria
– Keratosen (2 x)

Krankheiten des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes

– aktive rheumatoide Arthritis
– Fibromyalgie
– Kniegelenksarthrose
– Osteoarthritis
– primäre Hüftarthrose
– Rheumatoide Arthritis
– Rückenschmerz (2 x)

Krankheiten des Urogenitalsystems

– benigne Prostatahyperplasie (3 x)
– Erektile Dysfunktion (2 x)
– Schmerzen bei Zahnextraktion
– überaktive Blase (4 x)
– Mastalgie

Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen

– Hüftfraktur
– Verstauchungen, Quetschungen

Sonstige

– Postoperative Übelkeit, Erbrechen



Gesamtherstellung: H. Heenemann GmbH & Co., Buch- und Offsetdruckerei, Bessemerstraße 83–91, 12103 Berlin
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Amsterdamer Str. 192, 50735 Köln, Telefon (02 21) 97 66 83 40, Telefax (02 21) 97 66 83 44
ISSN 0722-8333